

**Vergleichende tierexperimentelle
Untersuchungen zur Frage der
Lebertoxizität oraler Antidiabetika
(Metahexamid und D 860) bei
lebergesunden und lebergeschädigten
Ratten**

Ingrid Hegner

1961

Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Vergleichende tierexperimentelle
Untersuchungen zur Frage der
Lebertoxizität oraler Antidiabetika
(Metahexamid und D 860) bei
lebergesunden und lebergeschädigten
Ratten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingrid Hegner
aus Gengenbach/Schwarzwald

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ

Dekan: Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: **27.7.1961**



INHALTSVERZEICHNIS

- I. EINLEITUNG
- II. MATERIAL UND METHODIK
- III. ERGEBNISSE
- IV. DISKUSSION
- V. ZUSAMMENFASSUNG
- VI. LITERATURVERZEICHNIS
- VII. LEBENS LAUF

E I N L E I T U N G

Nach Einführung der blutzuckersenkenden Sulfonylharnstoffderivate (=SuH) BZ 55 und D 860 in die Diabetestherapie stand neben dem antidiabetischen Effekt dieser Substanzen die Frage möglicher Nebenwirkungen zur Debatte.

Auf Grund früherer Erfahrungen, die mit blutzuckersenkenden Guanidinabkömmlingen gemacht wurden, war von besonderem Interesse, ob bei Verwendung dieser SuH-Derivate Zeichen für eine Lebertoxizität zur Beobachtung kommen würden. Trotz verschiedener, besonders hinsichtlich des BZ 55 gemachter Beobachtungen, die für eine gewisse Lebertoxizität sprachen (Lit. 7, 19, 26, 33), darf nach den in den letzten Jahren gemachten klinischen Erfahrungen wohl gesagt werden, daß weder BZ 55 noch D 860 für lebergesunde Diabetiker lebertoxisch wirken. Hingegen gehen hinsichtlich schädigender Einflüsse dieser Substanzen bei leberkranken Patienten die Meinungen weit auseinander (Lit. 1, 6, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 33, 35).

Auch die im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse sind uneinheitlich. So gibt es Autoren, die unter Einfluß von SuH-Derivaten eine Besserung von experimentell erzeugten Leberschäden sahen, während andere das Gegenteil berichten (Lit. 12, 13, 14, 16, 22).

GEORGII und MEHNERT haben in einer bestimmten Versuchsanordnung zur Testung der chronischen Lebertoxizität bei lebergeschädigten Ratten zeigen können, daß die Verabreichung oraler Antidiabetika vom Typ der SuH- und der Guanidin-Abkömmlinge eine Belastung für die bereits vorgeschädigte Leber bedeuten kann.

In letzterer Zeit standen neuere SuH, und zwar das sog. Chlorpropamid und das Metahexamid, im Mittelpunkt des therapeutischen Interesses.

Besonders mit letzterer Substanz gelang es nämlich, mit geringerer Dosierung stärker blutzuckersenkende Effekte zu erzielen als mit BZ 55 und D 860. Wenig später wurden aber in den Vereinigten Staaten und in Deutschland (Lit. 4, 5, 10, 11, 17, 38, 40) Beobachtungen mitgeteilt, die erkennen ließen, daß der starke blutzuckersenkende Effekt des Metahexamid - wie auch der des Chlorpropamid - offensichtlich mit einer höheren Lebertoxizität erkauft werden muß.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte nun sein, diese Toxizitätsverhältnisse im Tierversuch mit der von Georgii und Mehnert angegebenen Versuchsanordnung zu überprüfen.

Zu diesem Zweck sollten Ratten mit Thioacetamid lebergeschädigt werden. Ein Teil von ihnen sollte zusätzlich Metahexamid, ein anderer zum Vergleich D 860 und ein weiterer zur Kontrolle keine SuH erhalten. Außerdem sollte einer weiteren Gruppe lebergesunder Tiere nur Metahexamid verabreicht werden.

MATERIAL UND METHODIK

80 weiße Händlerratten (150 - 250 gr) wurden in 4 Gruppen à 20 Tieren unter konstanten Nahrungsbedingungen gehalten. Im Laufe von 5 Monaten wurde den Gruppen I, II und III Thioazetamid (=TAA) in folgender Dosierung verabreicht:

Versuchsmonat	I	II	III	IV	V
Zahl der monatlichen Dosen	12	12	12	12	8
Monatsdosis in mg/kg Körpergewicht	720	720	1140	1120	960

Die Tiere erhielten insgesamt 56 Sonden, im allg. in der Woche jeweils 3. Die Einzeldosis des TAA wurde nach folgendem Schema gegeben:

24 Sonden à	60 mg/kg Körpergewicht
3 Sonden à	80 mg/kg Körpergewicht
20 Sonden à	100 mg/kg Körpergewicht
9 Sonden à	120 mg/kg Körpergewicht

Die Applikation der in Wasser gelösten Substanzen erfolgte durch die Schlundsonde.

Die erste Gruppe (TAA) erhielt als Kontrollgruppe TAA allein, die zweite Gruppe (TAA+D 860) neben TAA noch 75 mg/kg Körpergewicht D 860, die dritte Gruppe (TAA+Metahexamid) neben TAA 10 mg/kg Körpergewicht Metahexamid.

Die vierte Gruppe (Metahexamid) wurde nicht lebergeschädigt, sondern erhielt nur Metahexamid in der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht.

Außerdem wurden die Gewichte der Tiere vor Versuchsbeginn, sowie im 2., 3., 4. und 5. Monat regelmäßig überprüft.

E R G E B N I S S E

Die Durchschnittsgewichte der Versuchstiere, die prozentualen Gewichtsänderungen gegenüber den Ausgangsgewichten, sowie die Zahl der überlebenden Ratten innerhalb der einzelnen Gruppen während der verschiedenen Phasen des Versuchs sind im folgenden in Tabelle I - III wiedergegeben.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen finden sich im Teil IV der Arbeit und werden dort in der Diskussion zugleich besprochen und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen. x)

x) Herrn Priv.-Doz. Dr. med. A. GEORGI, Pathologisches Institut der Universität München (Direktor: Professor Dr. med. W. BÜNGELER) bin ich für die Durchsicht der histologischen Präparate zu besonderem Dank verpflichtet.

TABELLE I

Durchschnittsgewicht der Rattengruppen I - IV

	vor Beginn des Versuches	nach dem 1. Monat	nach dem 2. Monat	nach dem 3. Monat	nach dem 4. Monat
Gruppe I (TAA)	196,9 g	199,2 g	255,8 g	232,9 g	220,1 g
Gruppe II (TAA + D 860)	195,6 g	204,7 g	222,3 g	220,3 g	213,9 g
Gruppe III (TAA + Meta- hexamid)	197,1 g	202,7 g	221,1 g	221,9 g	223,6 g
Gruppe IV (Metahexamid)	195,5 g	210,3 g	279,8 g	260,8 g	255,8 g

TABELLE II

Prozentuale Gewichtsverhältnisse der Rattengruppen I - IV, bezogen auf das Ausgangsgewicht (= 100 %)

Ausgangs- gewicht	nach dem 1. Monat	nach dem 2. Monat	nach dem 3. Monat	nach dem 4. Monat
Gruppe I (TAA)	100 %	101 %	118 %	112 %
Gruppe II (TAA + D 860)	100 %	105 %	112 %	109 %
Gruppe III (TAA + Meta- hexamid)	100 %	103 %	112 %	114 %
Gruppe IV (Metahexamid)	100 %	107 %	142 %	130 %

TABELLE III

Zahl der überlebenden Ratten
innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen bis zum Versuchsende

	Versuchs- beginn	nach 1 Monat	nach 2 Monaten	nach 3 Monaten	nach 4 Monaten	Versuchs- ende
Gruppe I (TAA)	20	18	17	15	13	8
Gruppe II (TAA + D 860)	20	17	16	13	13	12
Gruppe III (TAA + Metahexamid)	20	18	17	16	13	12
Gruppe IV (Metahexamid)	20	20	19	18	17	16

D I S K U S S I O N

Bei den geprüften oralen Antidiabetica handelte es sich um Sulfonylharnstoffderivate, von denen das D 860 sich seit Jahren klinisch bewährt hat, während über den Wert des Metahexamids in der Diabetesbehandlung die Meinungen auseinander gehen.

Wohl wird von allen Autoren, die mit dieser Substanz gearbeitet haben (Lit. 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 15, 17, 18, 20, 29, 30, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41) übereinstimmend betont, daß dem Metahexamid ein starker blutzuckersenkender Effekt zu eigen ist, den manche Autoren (Lit. 9) als 5mal stärker, andere (Lit. 30) als 20mal stärker als den des D 860 bezeichnen. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß sich diese Angaben darauf stützen, um wieviel geringer die zur gleichen Blutzuckersenkung benötigte Dosis von Metahexamid im Vergleich zu D 860 ist. Dennoch bestehen kaum Zweifel, daß mit Metahexamid bei optimaler Dosierung im allgemeinen ein etwas stärker blutzuckersenkender Effekt zu erreichen ist, als mit D 860. ROOT (Lit. 34) hält auf Grund von Tierversuchen das Metahexamid für das am stärksten wirksame, bis jetzt bekannte SuH-Derivat.

Übereinstimmend wird in der Literatur angenommen, daß der Wirkungsmechanismus des Metahexamid im wesentlichen dem des D 860 entspricht. So fanden PFEIFFER und Mitarbeiter (Lit. 32) nach Metahexamid-Applikation die gleiche Verstärkung der Insulinsekretion wie nach D 860-Verabreichung. Es darf als sicher angenommen werden, daß der blutzuckersenkende Effekt des Metahexamid an einen mindestens noch teilfunktionsfähigen Inselapparat gebunden ist, daß damit also klinisch die Indikation für eine Metahexamidtherapie nur bei Altersdiabetikern, nicht aber bei juvenilen Insulinmangeldiabetikern gegeben ist. Daß die bei Verwendung anderer SuH-Abkömmlingen beobachteten biochemischen Stoffwechselreaktionen auch unter Metahexamid auftreten, ist möglich, aber nicht sicher. Diese anderen Einwirkungen auf den Stoffwechsel, die besonders die Fermentreaktionen der Leber beeinflussen (z. B. die in vitro beobachtete Hemmung der Glucose-6-Phosphatase, der Phosphoglucomutase und der Phosphorylase durch D 860) wurden bei Verwendung von Metahexamid nicht geprüft. Vielleicht wären solche Untersuchungen aber gerade deswegen von Wichtigkeit gewesen, weil unter Metahexamid im Gegensatz zu D 860 verschiedentlich Leberschaden beim Menschen und beim Tier beobachtet wurden.

BÄNDER (Lit. 2) berichtet über das Auftreten von Verfettung und Nekrosen der Leberzellen von Ratten bei einer Applikation von 100 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 3 Monaten, während er bei Hunden ausgeprägte Zirrhosen beobachtete.

ROOT (Lit. 34) ermittelte im akuten Toxizitätsversuch für Metahexamid eine LD 50 von 1,36 g/kg Körpergewicht bei Mäusen bzw. 1,44 g/kg Körpergewicht bei Ratten. Im Gegensatz zu BÄNDER fand diese Autorin, daß Ratten und auch Kaninchen über längere Zeit Metahexamid ohne Leberschäden tolerieren (Ratten 250 - 500 mg/kg Körpergewicht, Kaninchen 80 mg/kg Körpergewicht), während Hunde als einzige Tierspezies die Substanz schlecht vertrugen: Sie wurden bei 10 - 40 mg/kg Körpergewicht frühzeitig appetitlos und zeigten autoptisch eine leichte Leberverfettung und geringe Leberzellnekrosen. Es fällt besonders auf, daß vor allem amerikanische Autoren (Lit. 4, 10, 11, 17, 38, 40) auch über das gehäufte Auftreten von Leberschäden bei Diabetikern nach Metahexamidapplikation berichten. DOLGER referierte über drei eigene Fälle und erwähnte weitere 10, die auch von KIRTLEY bestätigt wurden. Je einen Fall von Gelbsucht erwähnen BRADLEY, KINSELL und UNGER. Letzterer beobachtete außerdem eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase in 6 % der behandelten Diabetiker, während WELLER diesen pathologischen Ausfall einer Leberfunktionsprüfung in 3 von 30 Fällen bemerkte. Bei Leberbiopsien stellten DREY und Mitarbeiter unter Metahexamid - im Gegensatz zu D 860 - Schäden im Sinne einer subakuten Pericholangitis mit einer periportal Zellinfiltration fest. Sie fanden jedoch keinen Hinweis für einen Leberparenchymschaden im Sinne einer Bildung von Nekrosen.

Unsere eigenen Untersuchungen waren, wie eingangs erwähnt, so angelegt worden, daß eine Gruppe von Ratten mit Metahexamid allein belastet wurde, während andere Tiere, die ebenfalls Metahexamid oder D 860 erhielten, noch gleichzeitig mit Thioacetamid lebergeschädigt wurden. Ferner wurde noch eine Vergleichsgruppe untersucht, an die nur TAA verabreicht worden war. TAA wurde dabei in steigender Dosierung den Tieren nach einem Schema gegeben, das sich bei vorangegangenen Untersuchungen mit ähnlichen Fragestellungen (Lit. 16) gut bewährt hat. Mit Hilfe dieser Applikation wurde erreicht, daß der größere Teil der Tiere trotz anhaltender Verabreichung des Lebergiftes bis zum Versuchsende überlebte und daß dennoch deutliche Leberschäden hervorgerufen werden konnten. Bei der Dosierung der SuH-Derivate wurden bewußt überhohe Dosen vermieden, die aber dennoch mit 75 mg/kg Körpergewicht D 860 und 10 mg/kg Körpergewicht Metahexamid beinahe dem 10fachen der üblichen therapeutischen Dosis entsprachen. Die Ergebnisse bestätigten dann auch, daß die gewählte Dosierung richtig war, da gewisse Unterschiede zwischen den 4 Versuchsgruppen erarbeitet werden konnten.

Bei Betrachtung der Ergebnisse fällt zunächst auf, daß ein wichtiger, in Voruntersuchungen erhobener Befund erneut bestätigt werden konnte: Es zeigte sich, daß die zusätzliche Verabreichung von SuH-Abkömmlingen an lebergeschädigten Tieren eine zusätzliche Verschlimmerung des Leber-Schadens mit sich brachte. In Gruppe I (TAA allein), in Gruppe II (TAA + D 860) und in Gruppe III (TAA +

Metahexamid) muß zwischen den vorzeitig spontan verstorbenen Tieren und jenen Ratten unterschieden werden, die am Ende des 140 Tage dauernden Versuches getötet wurden.

Bei den spontan verstorbenen Ratten fanden sich in allen drei Gruppen entzündliche Veränderungen der azinoperipheren Leberzellen. Ein abweichendes Verhalten zu den beiden anderen Gruppen zeigten die gleichzeitig mit D 860 belasteten Tiere (Gruppe II), bei denen in diesem frühen Stadium keine Leberzellnekrosen beobachtet wurden. Auch dieses Ergebnis deckt sich mit den Angaben von GEORGII, MEHNERT, PROSIEGEL, KASTEIN und STOCK, die zunächst nach Verabreichung von D 860 an lebergeschädigte Tiere eher eine gewisse Besserung des histologischen Befundes im Vergleich zu den mit TAA allein belasteten Tieren feststellten.

Anders liegen die Verhältnisse bei den Tieren, die den Versuch überlebten. Bei den getöteten Tieren der Gruppe III (TAA + Metahexamid) fanden sich zwischen den Leberläppchen Vernarbungen, Deformierungen der Läppchen mit exzentrischen Zentralvenen und Bildung von Pseudolobuli. Wenn auch sowohl die Bindegewebsentwicklung als auch die Parenchymregeneration etwas geringer als in der Gruppe II (D 860 + TAA) erschienen, so kamen im Gegensatz zur Gruppe II bei den Zirrhosen der Metahexamid-Tiere Gallengangsregenerate zur Beobachtung. Die Leberzellen der Pseudolobuli waren besonders stark verfettet, der Glykogengehalt der Leberzelle im Gegensatz zu dem der mit D 860 belasteten Tiere sehr unterschiedlich.

Bei allen diesen Tieren der Gruppen II und III, die nach Versuchsende getötet wurden, zeigt sich wie erwähnt eine Verschlechterung des Befundes im Vergleich zu der Gruppe I. Das abweichende Verhalten ist vor allem darin zu sehen, daß die nur mit TAA belasteten Tiere noch keine wesentlichen Strukturveränderungen der Parenchymläppchen zeigten, wie jene Ratten, denen noch zusätzlich D 860 und Metahexamid verabreicht wurden.

Bei den Ratten, die nicht lebergeschädigt, aber mit Metahexamid allein belastet wurden (Gruppe IV), fanden sich keine wesentlichen pathologischen Veränderungen. Auffallend jedoch ist hier, daß die Tiere außerordentlich glykogenarme Lebern aufwiesen und der Fettgehalt der Leberzellen gegenüber der Norm erhöht war. Beide Befunde sind für Ratten, die mit D 860 belastet wurden, ungewöhnlich und bisher nicht beschrieben worden.

Über die Gewichtsverhältnisse und die Überlebensrate geben die Tabellen I - III Auskunft. Als einziger wirklich auffallender Befund ist dabei festzustellen, daß diejenigen Tiere, die kein Thioazetamid erhielten (Gruppe IV) gegenüber den ersten drei Gruppen wesentlich günstiger abschnitten.

Sowohl das durchschnittliche Körpergewicht (vergl. Tab. I u. II) als auch die Zahl der überlebenden Ratten bestätigt den ungünstigen Einfluß des Lebergiftes TAA auf den Allgemeinzustand und die Lebenserwartung der Versuchstiere. Außerdem hatten diejenigen Tiere, die vorzeitig verstarben, zumeist ein besonders niedriges Durchschnittsgewicht und hatten so bei ihrer Überlebenszeit die Gewichtsverhältnisse noch ungünstiger gestaltet. Bei den Tiergruppen I - III zeigt sich ein annähernd gleiches Verhalten. Der Verlauf hinsichtlich des Körpergewichtes bringt lediglich in der Gruppe II nach dem zweiten Monat eine kurzfristige stärkere Erhöhung mit sich, die aber rasch wieder ausgeglichen wird und sicherlich ohne Belang ist. In Gruppe I sind dagegen bei Versuchsende die meisten Tiere verstorben, was einem ungünstigen Befund entsprache. Aber gerade im Hinblick auf das andersartige Verhalten des Körpergewichtes und vor allem wegen der zweifellos für die Gesamtberurteilung wichtigeren histologischen Befunde, die eher eine gegenteilige Entwicklung aufweisen, messen wir dieser kleinen Differenz in der Überlebenszeit keine besondere Bedeutung bei.

Zusammenfassend darf gesagt werden, daß in unserer Versuchsanordnung die gleichzeitige Verabreichung von SuH-Derivaten mit einem Lebergift für Ratten eine Verschlechterung des Leberbefundes mit sich bringt. Zwischen D 860 und Metahexamid bestehen dabei geringe Unterschiede, die sich insgesamt zu Ungunsten des Metahexamid äußern. Auch die Leberbefunde von lebergesunden Ratten weisen auf eine andere Einwirkung des Metahexamid auf die Leber hin, als unter D 860 beobachtet wurde. Die vorliegenden Ergebnisse der Untersuchung können nur einen Hinweis im Sinne der Bestätigung der beim Menschen gefundenen unterschiedlichen Lebertoxizitätsverhältnisse zwischen D 860 und Metahexamid liefern. Eine Erklärung, warum Metahexamid gelegentlich zu Leberschaden beim Menschen führt, unter D 860 jedoch dergleichen praktisch nie beobachtet wurde, kann weder mit der von uns angewandten Versuchsanordnung noch in anderen tierexperimentellen Untersuchungen gegeben werden, da die Toxizitätsverhältnisse innerhalb der einzelnen Spezies sehr verschieden sind.

ZUSAMMENFASSUNG

An lebergesunden und an mit Thioazetamid (TAA) lebergeschädigten Ratten wurden Untersuchungen zur Frage der Lebertoxizität der Sulfonylharnstoffderivate D 860 und Metahexamid vorgenommen. Zu diesem Zweck erhielten 80 Ratten, die in vier Gruppen unterteilt wurden, verschiedene Substanzen per Schlundsonde über einen Zeitraum von 5 Monaten in folgender Anordnung:

- Gruppe I = TAA allein,
- Gruppe II = TAA + D 860
- Gruppe III = TAA + Metahexamid
- Gruppe IV = Metahexamid allein.

Die Leber der während des Versuches verstorbenen und bei Versuchsende getöteten Tiere wurde histologisch untersucht. Die Gewichte wurden laufend geprüft.

Während diese Gewichtskontrollen sowie die Beurteilung der Überlebensrate nur einen deutlichen Unterschied zu Gunsten der nicht mit TAA belasteten Tiere der Gruppe IV ergaben, ermöglichten die histologischen Untersuchungen eine weitere Differenzierung des Befundes. So zeigte sich, daß die gleichzeitige Verabreichung von Sulfonylharnstoffderivaten eine Verschlechterung des Leberbefundes bei lebergeschädigten Ratten mit sich bringt. Zwischen D 860 und Metahexamid bestehen dabei geringe Unterschiede, die sich insgesamt zu Ungunsten des Metahexamid äußern. Auch die Befunde bei lebergesunden Ratten legen eine andere Einwirkung des Metahexamid auf die Leber nahe, als unter D 860 bei anderen Untersuchungen beobachtet wurde. Trotz der aufgefundenen gewissen Unterschiede glauben wir eine Erklärung, warum Metahexamid beim Menschen gelegentlich, D 860 praktisch nie zum Leberschaden führt, auf Grund unserer Untersuchungen nicht liefern zu können. Es muß darauf hingewiesen werden, daß, wie auch andere Untersuchungen zeigten, die Toxizitätsverhältnisse bei den einzelnen Spezies sehr verschieden sind.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Andersson, B., in: Aktuelle Diabetesfragen
Thieme-Verlag, Stuttgart (1957) 31
2. Bänder, A.: Vortrag, New York Acad. Sci. (1959), Sess. IV
3. Bauer, H. G., E. B. Sisler, K.J.T. Kao, Th. H. McGavack:
Metabolism, 4, 644 (1959)
4. Bradley, R. F.: Vortrag, New York Acad. Sci. (1959), Sess. IV
5. Bericht über ein Symposium d. Acad. of Sci., New York, Sept. 1958:
zit. nach Mehnert, H., A. Georgii;
Medizinische, 44 (1959)
6. Bertram, F., E. Bendfeldt, H. Otto:
Dtsch. Med. Wschr. 80, 1455, (1955)
7. Camarini-Davalos, R., H. F. Root, A. Marble:
Diabetes 6, 74 (1957)
8. Creutzfeld, W., F. Andreu-Kern, R. Discher:
Vortrag, New York Acad. Sci. (1959), Sess. IV
9. Dobson, H. L., H. Guilak, J. Scogin, R. E. Carter:
Metabolism, 4, 659 (1959)
10. Dolger, H.: Ann., New York Acad. Sci. 82, 513 (1959)
11. Drey, N. W. M. Karl, B. L. Taussig, R. Rubin, R. A. Joshi, H. T. Blumenthal:
Metabolism, 4, 676 (1959)
12. Eger, W.: Acta hepatol. 3 I/57 (1955)
13. Eger, W.: Acta hepatol. 4 I/56 (1955)
14. v. Eickstedt, K. W.: Arzneimittelforschung 8, 454 (1958)
15. Galansino, G., D. Kanameishi, F. G. Berlinger, P. P. Foà:
Metabolism, 4, 587 (1959)
16. Georgii, A., H. Mehnert, R. Prosiegel, H. Kastein, G. Stock:
Zeitschr. ges. exp. Med. 131, 181 (1959)

17. Hamwi, G. J., Th. G. Skillman, L. R. Freedy, L. A. Alexander:
Metabolism, 4, 631 (1959)
18. Izzo, J. L.: Metabolism, 4, 621 (1959)
19. Kirtley, W. R.: Diabetes 6, 72 (1957)
20. Knauff, R. E., St. S. Fajans, E. Ramirez, J. W. Conn:
Metabilism, 4, 606 (1959)
21. Knick, B., K. Emrich: Klin. Wschr. 35, 812 (1957)
22. Knick, B., K. Emrich: Zeitschr. ges. exp. Med. 130, 237 (1958)
23. Kühnlein, E.: Ärztl. Praxis 9, 23 (1957)
24. Magyar, I.: Zeitschr. Inn. Med. 12, 1000 (1957)
25. Marble, A.: Vortr., 3. Int. Kongr. Int. Diab. Ver. Düsseld. 1958
26. Marble, A., R. Camarini-Dávalos:
Ann. New York Acad. Sci. 71, 239 (1957)
27. Mehnert, H., R. Camarini-Dávalos, A. Marble:
J. Am. Med. Ass. 167, 819 (1958)
28. Mellinghoff, C. H.: Med. Klinik 51, 1479 (1956)
29. Moss, J. M., De Witt E. De Lawter:
Vortr., New York Acad. Sci. Sess. IV (1959)
30. Owen, J. A., jr.: Metabolism 4, 667 (1959)
31. Pfeffer, K. H., V. Zimmer, K. J. Fuchs, H. Kluwe, W. Michael:
Ärztl. Wschr. 13, 97 (1958)
32. Pfeiffer, E. F. und M., H. Ditschuneit, Chang-Su Ahn:
Ann. New York Acad. Sci. 82, 479 (1959)
33. Pieper, H.: in: Aktuelle Diabetesfragen,
Thieme-Verlag Stuttgart 1957, 51
34. Root, M., A. R. C. Anderson, J. S. Welles:
Metabolism, 4, 565 (1959)
35. Seidler, I., W. Endres, R. Seus, M. Furthmüller, F. Martini
Th. Dorfmueller: Dtsch. Med. Wschr. 82, 1518 (1957)

36. Silver, A. A., H. Wishinski, R. F. Caplan, C. Monx:
Vortr., New York Acad. Sci. (1959) Sess. IV
37. Sugar, S. J., L. Thomas:
Vortr., New York Acad. Sci. (1959) Sess. IV
38. Unger, R. H., L. Madison, N. Carter:
Vortr., New York Acad. Sci. (1959) Sess. IV
39. Walker, G., L. W. Kinsell:
Metabolism, 4, 614 (1959)
40. Weller, Ch., A. Macaulay, M. Linder, J. D. Tracy:
Metabolism, 4, 672 (1959)
41. West, K. M., Ph. C. Johnson:
Metabolism, 4, 596 (1959)

Herrn Professor Dr. med. W. SEITZ bin ich für die
Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. med. H. MEHNERT und Herrn Dr. med. A.
GEORGII (Pathologisches Institut der Universität München)
danke ich besonders für jederzeit gewährten Rat und
Unterstützung bei der Arbeit.

L E B E N S L A U F

Am 6. Mai 1936 wurde ich als Tochter des Oberstudienrats Dr. phil. Willi Hegner und seiner Ehefrau Dr. phil. Anna Hegner, geb. Hegner, in Gengenbach/Schwarzwald geboren. Nach der Versetzung meines Vaters nach Überlingen/See besuchte ich dort die Grundschule und trat 1946 in das Realgymnasium Überlingen ein. An dieser Anstalt legte ich im Frühjahr 1955 die Reifeprüfung ab und begann im Sommersemester 1955 an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg/Brsg. mein Medizinstudium.

Nach bestandener medizinischer Vorprüfung im Herbst 1957 wechselte ich im Wintersemester 1958/59 an die Ludwig-Maximilians-Universität München und legte dort 1961 das medizinische Staatsexamen ab.

